
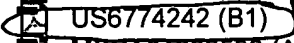













METHOD FOR ARYLATING AZA-HETEROCYCLES WITH ACTIVATED AROMATIC COMPOUNDS IN THE PRESENCE OF CESIUM CARBONATE**Patent number:** WO0059883**Publication date:** 2000-10-12**Inventor:** BARTH HUBERT (DE); STEINER KLAUS (DE);
BETCHE HANS-JUERGEN (DE); SCHNEIDER SIMON
(DE); BAYER ULRICH (DE); WESTERMAYER
MANFRED (DE); WOLFSPERGER ULRIKE (DE)**Applicant:** GOEDECKE AG (DE); BARTH HUBERT (DE); STEINER
KLAUS (DE); BETCHE HANS JUERGEN (DE);
SCHNEIDER SIMON (DE); BAYER ULRICH (DE);
WESTERMAYER MANFRED (DE); WOLFSPERGER
ULRIKE (DE)**Classification:****- International:** C07C205/37; C07C205/56; C07C209/10; C07C213/06;
C07C381/10; C07D295/092; C07C211/52; C07C217/20;
C07C205/00; C07C209/00; C07C213/00; C07C381/00;
C07D295/00; C07C211/00; C07C217/00; (IPC1-7):
C07D209/08; C07C205/37; C07C205/56; C07C211/52;
C07C217/20; C07D207/32; C07D209/12; C07D209/42;
C07D209/86; C07D231/56; C07D233/60; C07D235/06;
C07D249/06; C07D249/08; C07D249/20; C07D295/08;
C07D401/04**- european:** C07C205/37; C07C205/56; C07C209/10; C07C213/06;
C07C381/10; C07D295/08B1D8B**Application number:** WO2000EP01574 20000225**Priority number(s):** DE19991014610 19990330**Also published as:**
 WO0059883 (A3)
 EP1165512 (A3)
 EP1165512 (A2)
 US6774242 (B1)
 MXPA01009596 (A)

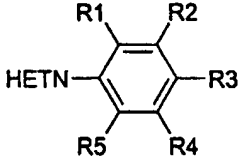
more >>

Cited documents: XP000943391
 XP004164592
 XP004087936
 XP002153415
 XP000909779
more >>**Report a data error here****Abstract of WO0059883**

The invention relates to a method for producing N-aryl-aza-heterocycles of general formula (I) by reacting, at room temperature, aza-heterocycles with activated aryl halides in the presence of cesium carbonate without the addition of additional catalysts.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : C07D 209/08, 207/32, 209/42, 249/20, 209/12, 233/60, 235/06, 231/56, 209/86, 249/06, 249/08, 401/04, 295/08, C07C 217/20, 205/37, 211/52, 205/56	A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/59883 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 12. Oktober 2000 (12.10.00)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/01574 (22) Internationales Anmeldedatum: 25. Februar 2000 (25.02.00) (30) Prioritätsdaten: 199 14 610.1 30. März 1999 (30.03.99) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): GÖDECKE AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Salzufer 16, D-10587 Berlin (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BARTH, Hubert [DE/DE]; Bertolt-Brecht-Weg 6, D-79312 Emmendingen (DE). STEINER, Klaus [DE/DE]; Jörg-Erb-Weg 6, D-79312 Emmendingen (DE). BETCHE, Hans-Jürgen [DE/DE]; Im Gottesacker 8, D-79279 Vörstetten (DE). SCHNEIDER, Simon [DE/DE]; Alte Strasse 28a, D-79249 Merzhausen (DE). BAYER, Ulrich [DE/DE]; Weickmannstrasse 25, D-89077 Ulm (DE). WESTERMAYER, Manfred [DE/DE]; Kandelstrasse 62, D-79194 Gundelfingen (DE). WOLFS-SPERGER, Ulrike [DE/DE]; Gewerbestrasse 84, D-79194 Gundelfingen (DE).		(74) Anwälte: MANSMANN, Ivo usw.; Gödecke AG, Mooswaldallee 1, D-79090 Freiburg (DE). (81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CR, CU, CZ, DM, EE, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MA, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>
(54) Title: METHOD FOR ARYLATING AZA-HETEROCYCLES WITH ACTIVATED AROMATIC COMPOUNDS IN THE PRESENCE OF CESIUM CARBONATE		
(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR ARYLIERUNG VON AZA-HETEROCYCLN MIT AKTIVIERTEN AROMATEN IN GEGENWART VON CESIUMCARBONAT		
<div style="text-align: center;">  <div style="display: inline-block; vertical-align: middle; margin-left: 20px;">(I)</div> </div>		
(57) Abstract		
<p>The invention relates to a method for producing N-aryl-aza-heterocycles of general formula (I) by reacting, at room temperature, aza-heterocycles with activated aryl halides in the presence of cesium carbonate without the addition of additional catalysts.</p>		
(57) Zusammenfassung		
<p>Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von N-Aryl-Aza-Heterocyclen der allgemeinen Formel (I) durch Reaktion von Aza-Heterocyclen mit aktivierten Arylhaliden unter Verwendung von Cesiumcarbonat ohne Zusatz von weiteren Katalysatoren bei Raumtemperatur.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

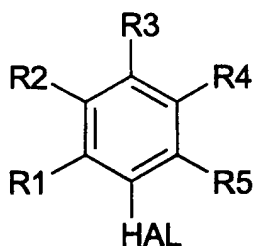
AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshon	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

5. **Verfahren zur Arylierung von Aza-Heterocyclen mit
aktivierten Aromaten in Gegenwart von Cesiumcarbonat**

Beschreibung

10

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur nucleophilen
Substitution an aktivierten Aromaten der allgemeinen Formel
XIV



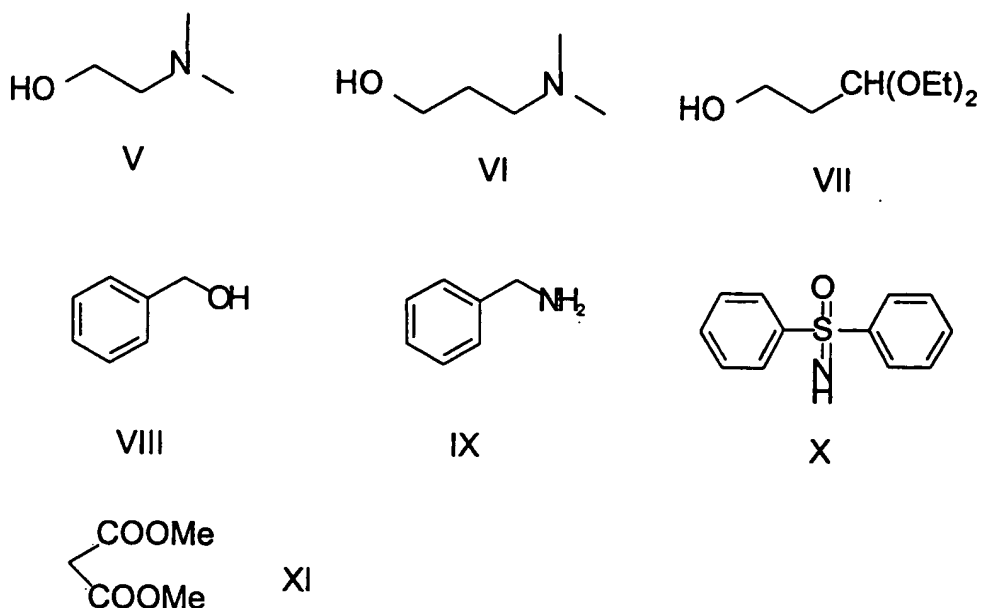
XIV

15

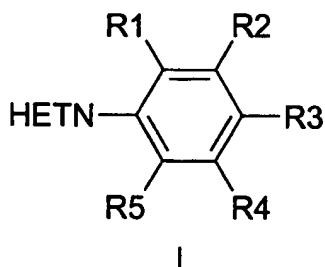
in der R1, R2, R3, R4 und R5 gleich oder verschieden sind
und ein Wasserstoffatom, eine Nitrogruppe, eine
Cyanogruppe, eine Alkoxycarbonylgruppe mit bis zu 5 C
Atomen, eine Aldehydgruppe, eine Alkylcarbonylgruppe mit
20 bis zu 5 C-Atomen, eine Arylcarbonylgruppe oder eine
Amidgruppe bedeuten, wobei die Reste R1 bis R5 nicht alle
gleichzeitig ein Wasserstoffatom sein können und HAL für

ein Halogenatom, insbesondere jedoch für ein Fluoratom steht, mit Nucleophilen wie Alkoholen, Aminen, Sulfoximiden, CH-aciden Verbindungen der Formeln V bis XI

Abbildung 1



- 5 in dipolar aprotischen Lösungsmitteln, insbesondere Dimethylformamid, unter Verwendung von Cesiumcarbonat. Bevorzugt geeignet ist das Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I



in der HETN einen aromatischen Aza-Heterocyclus mit insgesamt 5 oder 6 Ringatomen bedeutet, wobei bis zu 3 Ringatome Stickstoffatome sein können, und bis zu zwei

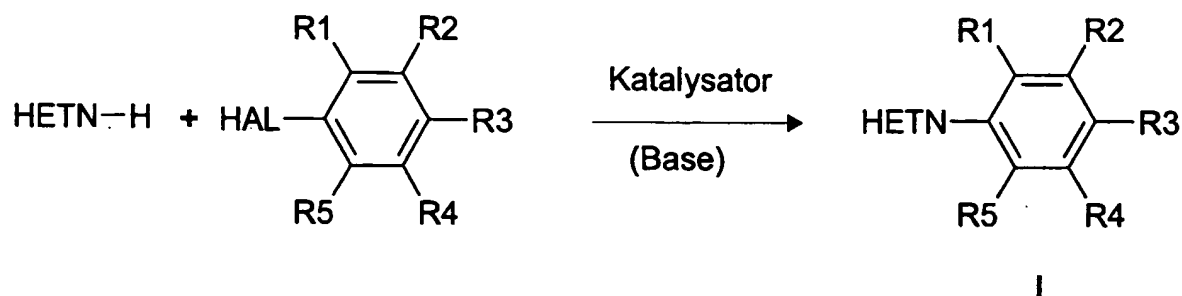
weitere aromatische Kohlenstoffringe am Heterocyclus ankondensiert sein können und R1 bis R5 die oben genannte Bedeutung haben.

- 5 Verbindungen der allgemeinen Formel I spielen eine wichtige Rolle in der medizinischen Chemie. So findet man z.B. die N-Aryl-Aza-Heterocyclus-Substruktur in Substanzen mit antiestrogener (E. Angerer, J. Strohmeier, J. Med. Chem. 30, 131, 1987), mit analgetischer (E.J. Glamkowski et al.,
10 J. Med. Chem. 28, 66, 1985), mit antidiabetischer (R.B. Chapleo, G.P. Fagan Ann. Drug Data Rep. 15, 59, 1993), mit antimikrobieller (A.G. Kamat, G.S. Gadaginamath, Indian J. Chem., Sect. B, 33, 255, 1994), mit neuroleptischer (J. Perregaard et al., J. Med. Chem. 35, 1092, 1992), mit
15 antiallergischer (P. Ungast et al. J. Med. Chem. 32, 1360, 1989), mit Angiotensin-II antagonistischer (S. R. Stabler and Jahangir, Syn. Commun. 24, 123, 1994) und mit PDGF-Rezeptor inhibitorischer Wirkung (Brian D. Palmer et al. J. Med. Chem. 41, 5457, 1998).

20

- Verbindungen der allgemeinen Formel I können nach verschiedenen Methoden hergestellt werden. Eine häufig verwendete Methode besteht in der Umsetzung von Aza-Heterocyclen mit aktivierten Arylhalogeniden in Gegenwart
25 von Katalysatoren und/oder Basen, oder in wenigen Fällen auch ohne weitere Zusätze gemäß Schema 1:

Schema 1



So kann z.B. 1-(Benzotriazol-1-yl)-2,4-dinitrobenzol in 96% Ausbeute durch 9-tägiges Kochen von Benzotriazol mit 2,4-Dinitrochlorbenzol in Toluol erhalten werden (A.R. Katritzky, J. Wu, Synthesis 1994, 597).

4-Heterocyclisch substituierte Nitrobenzole und Benzaldehyde können durch Umsetzung der jeweiligen Aza-Heterocyclen wie z.B. Benzotriazol, 1,2,4-Triazol oder Benzimidazol mit 4-Fluorbenzaldehyd bzw. 4-Fluor- oder 4-Chlor-benzaldehyd in DMSO oder DMF bei 100°C erhalten werden (D.J. Gale, J.F.K. Wilshire, Aust. J. Chem. 23, 1063, 1970; J. Rosevear, J.K.F. Wilshire, Aust. J. Chem. 44, 1097, 1991).

Nitrophenylazole können durch Ullmann Kondensation von Azolen mit Arylhaliden in Pyridin in Gegenwart von Kaliumcarbonat und Kupfer(II)oxid bei hohen Temperaturen und langen Reaktionszeiten (M.A. Khan, J.B. Polya, J. Chem. Soc. (C), 1970, 85; A.K. Khan, E.K. Rocha, Chem. Pharm. Bull. 25, 3110, 1977) oder aber durch Reaktion von Azolen mit geeigneten Fluor-Nitro-benzolen in DMSO bei höherer Temperatur und in Gegenwart von Kaliumcarbonat hergestellt

werden (M.F. Mackay, G.J. Trantino, J.F. Wilshire, Aust. J. Chem. 46, 417, 1993).

1-Arylindole mit aktivierenden Substituenten im Arylteil
5 wurden durch Reaktion von Indol mit aktivierten Arylhaliden in Gegenwart von 37%KF/Al₂O₃ und katalytischen Mengen an Kronenether in DMSO bei 120°C erhalten (W.J. Smith, J. Scott Sawyer, Tetrahedron Lett. 37, 299, 1996).

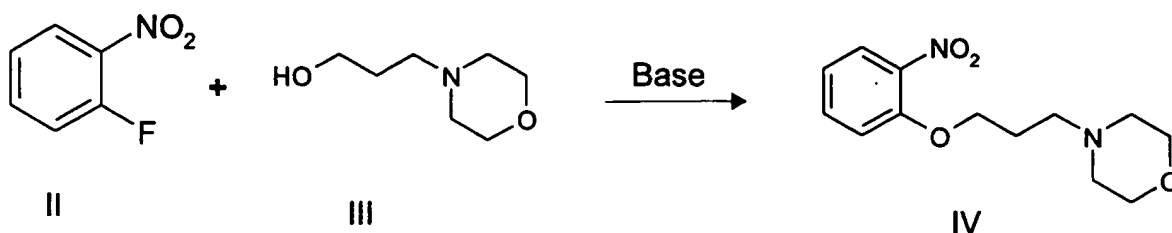
10 Beschrieben ist auch die Arylierung von Azolen mit aktivierten Arylhaliden in Gegenwart von Basen wie Cesiumcarbonat und Natrium-tert.-butylat, wobei jedoch zusätzlich die Anwesenheit von Palladiumkatalysatoren erforderlich ist und die Reaktion selbst hohe Temperaturen
15 (65° bis 120°C) und lange Reaktionszeiten (3 bis 48 Stunden) erfordert (G. Mann, J.F. Hartwig, M.S. Driver, C. Fernandez-Rivas, J. Am. Chem. Soc. 120, 827, 1998; I.P. Beletskaya, D.V. Davydov, M. Moreno-Manas, Tetrahedron Lett. 39, 5617, 1998).

20 Auch ist die Verwendung von Cesiumcarbonat als Reagenz bei Kohlenstoff-Heteroatom-Kupplungsreaktionen bekannt, jedoch müssen zusätzlich immer weitere spezielle Katalysatoren bei solchen Reaktionen verwendet werden (Christopher G. Frost,
25 Paul Mendonca, J. Chem. Soc. , Perkin Trans. 1, 1998, 2615).

Im allgemeinen kann aus den oben aufgeführten Beispielen gefolgert werden, daß für Arylierungen von Azolen mit aktivierten Arylhalogeniden häufig relativ drastische
30 Bedingungen wie hohe Temperaturen, lange Reaktionszeiten sowie spezielle Katalysatoren erforderlich sind.

Im Zusammenhang mit der Synthese einer potentiellen Anti-Cancer-Verbindung wurde von uns die Reaktion von Morpholinopropanol (III) mit o-Nitrofluorbenzol (II) untersucht (Schema 2):

Schema 2

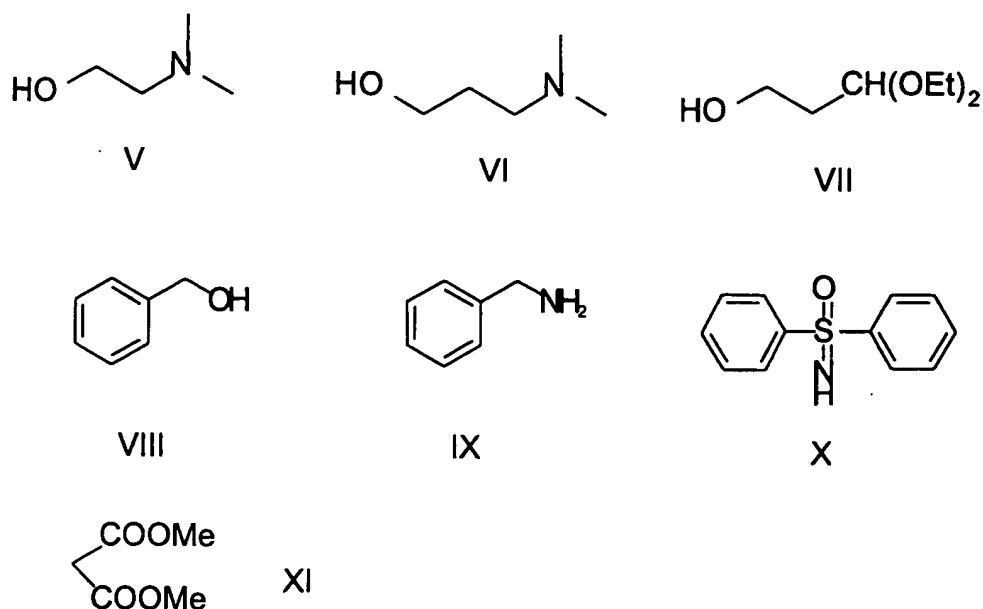


Basierend auf unseren Erfahrungen mit dem System Cesiumcarbonat/Dimethylformamid zur Herstellung von Carbonaten aus Alkoholen und Alkyl/Aryl-Halogeniden (DE 199 05 222.0) und von heterocyclischen Carbamaten aus Aza-Heterocyclen und Alky/Aryl-Halogeniden untersuchten wir, ob dieses System auch für obige Reaktion geeignet ist.

Überraschenderweise wurde gefunden, daß diese Reaktion bei 23°C innerhalb von 48 Stunden in 82% Ausbeute zu dem gewünschten Produkt (IV) führt.

Aufgrund dieses Befundes wurde nun untersucht, ob auch andere Nucleophile wie z.B. die Nucleophile V bis X mit 2-Fluornitrobenzol bei Raumtemperatur im System Cesiumcarbonat/Dimethylformid miteinander reagieren:

Abbildung 1



Es wurde gefunden, daß auch diese Reaktionen bei Raumtemperatur innerhalb von 24 bis 64 Stunden in guten bis sehr guten Ausbeuten die gewünschten Produkte ergeben. Auch führte die Reaktion von 2,5-Difluornitrobenzol (XII) mit Malonsäuredimethylester (XI) bei Raumtemperatur im System Cesiumcarbonat/Dimethylformamid nach 24 Stunden in 98% Ausbeute zum gewünschte Produkt XIII (Schema 3):

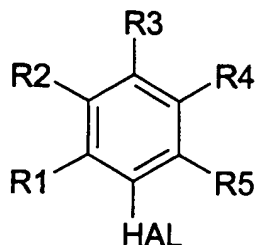
Schema 3



Die Herstellung von Verbindung XIII ist in der Literatur beschrieben unter Verwendung von Natriumhydrid in Dimethylsulfoxid bei 100°C in 96% Ausbeute (Li Sun et al., J. Med.Chem. 41, 2588, 1998).

5

Ermutigt durch diese Ergebnisse wurde nun die Arylierung von Aza-Heterocyclen mit aktivierten Aromaten der allgemeinen Formel XIV



XIV

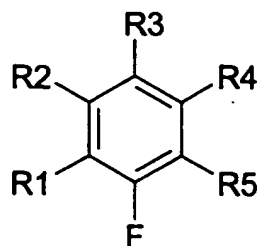
10

in der R¹ bis R⁵ die oben genannte Bedeutung haben und HAL für ein Halogenatom, insbesondere jedoch für ein Fluoratom steht, in dem System Cesiumcarbonat / Dimethylformamid untersucht.

15

Überraschenderweise wurde gefunden, daß nahezu alle verwendeten Aza-Heterocyclen schon bei Raumtemperatur in Gegenwart von Cesiumcarbonat/Dimethylformamid mit aktivierten Fluoraromaten der allgemeinen Formel XV zu Verbindungen der allgemeinen Formel I reagieren

20



XV

Anstelle von Dimethylformamid können auch andere dipolar aprotische Lösemittel wie z.B. Dimethylacetamid, Acetonitril, Dimethylsulfoxid, Aceton oder N-Methylpyrrolidon, verwendet werden, die Reaktionszeiten bei Raumtemperatur sind dann jedoch deutlich länger und die Ausbeuten oft geringer.

Die Vorgehensweise bei der präparativen Durchführung der Arylierung ist sehr einfach. Man löst equimolare Mengen an Aza-Heterocyclus und aktivierten Aromaten der allgemeinen Formel XIV, insbesondere jedoch der allgemeinen Formel XV, bei Raumtemperatur in einem geeigneten dipolar aprotischen Lösungsmittel, insbesondere Dimethylformamid, fügt einen 2 bis 4 molaren Überschuß an wasserfreiem Cesiumcarbonat hinzu und rührt bei Raumtemperatur solange, bis die Reaktion zu Ende ist. Die Reaktion wird mittels Dünnschichtchromatographie verfolgt. Bei weniger reaktionsfähigen Aromaten muß in wenigen Fällen die Reaktionstemperatur auf ca. 80°C erhöht werden.

Am Ende der Reaktion gießt man die Suspension auf Wasser, extrahiert das Produkt mit Essigester und reinigt das nach Eindampfen der organischen Phase erhaltene Rohprodukt mit den in der organischen Chemie üblichen Methoden z.B. durch Kristallisation oder Chromatographie.

Die Erfindung wird durch die folgenden Ausführungsbeispiele veranschaulicht und erläutert:

5 **Beispiel 1**

2-Morpholinopropyloxy-nitrobenzol

0.57 g 2-Fluornitrobenzol, 0.65 g Morpholinopropanol 3.0 g Cesiumcarbonat und 30 mL Dimethylformamid werden in einem verschlossenen 50 mL Rundkolben 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Man gießt die Suspension auf 50 mL Wasser, extrahiert die wässrige Phase 3 mal mit jeweils 50 mL Essigester und engt die vereinigten organischen Phasen am Rotavapor ein. Zur Entfernung des Dimethylformamids, das die chromatographische Trennung stören würde, wird der DMF-haltige Rückstand noch 2 bis 3 mal zusammen mit etwas Toluol bei 50°C und 30 mbar Vakuum eingeengt. Der ölige Rückstand wird dann an Kieselgel (0.04 bis 0.063 mm) bei 0.1 bar durch Flash-Chromatographie aufgereinigt. Man erhält 0.9 g Öl (82.4%).

Die folgenden Beispiele wurden in Analogie zu Beispiel 1 durchgeführt, es sind die folgenden Reaktionsparameter angegeben (Reaktionszeit / Eluent für Chromatographie / Ausbeute / physikal. Angaben):

25 **Beispiel 2**

2-Dimethylaminoethyloxy-nitrobenzol

aus 2-Fluornitrobenzol und 2-Dimethylaminoethanol

64 h /Toluol-Ethanol 10 + 2 / 91.8% / Öl

30 **Beispiel 3**

2-Dimethylaminopropyloxy-nitrobenzol

aus 2-Fluornitrobenzol und 3-Dimethylaminopropanol
48 h / Methylenchlorid-Methanol 10 + 2 / 58.7% / Öl

Beispiel 4

- 5 2-(3,3-Diethoxypropoxy)-nitrobenzol
aus 2-Fluornitrobenzol und 3-Hydroxypropionaldehyddiethylacetal
64 h / Hexan-Essigester 10 + 2 / 83.7% / Öl

10 **Beispiel 5**

2-Benzoyloxy-nitrobenzol
aus 2-Fluornitrobenzol und Benzylalkohol
24 h / Toluol / 95.7% / Öl

15 **Beispiel 6**

2-Benzylamino-nitrobenzol
aus 2-Fluornitrobenzol und Benzylamin
64 h / Hexan-Essigester 10 + 2 / 42.7% / Fp 74°C

20 **Beispiel 7**

4-Fluor-2-nitrophenylmalonsäuredimethylester
aus 2,5-Difluornitrobenzol und Malonsäuredimethylester
24 h / Toluol-Ethanol 10 + 0.5 / 98% / Öl

Beispiel 8

- 25 N-2-Nitrophenyl-diphenylsulfoximid
aus 2-Fluornitrobenzol und Diphenylsulfoximid
48 h / Toluol-Ethanol 10 + 2 / 72% / Fp 158°C

Beispiel 9

- 30 N-2-Cyanphenyl-diphenylsulfoximid
aus 2 Fluorbenzonitril und Diphenylsulfoximid bei 80°C
8 h / Toluol-Ethanol 10 + 1 / 74.3% / Fp 160°C

Beispiel 10

N-4-Cyanphenyl-diphenylsulfoximid

aus 4-Fluorbenzonitril und Diphenylsulfoximid

5 64 h / Toluol-Ethanol 10 + 1 / 61.2% / Fp 159°C

Beispiel 11

N-4-Nitrophenyl-diphenylsulfoximid

aus 4-Fluornitrobenzol und Diphenylsulfoximid

10 64 h / Toluol-Ethanol 10 + 0.5 / 64.1% / Fp 166°C

Beispiel 12

1-(2-Nitrophenyl)-indol

aus 2-Fluornitrobenzol und Indol

15 24 h / Hexan-Essigester 10 + 2 / 90% / 81°C

Beispiel 13

1-(4-Cyanphenyl)-pyrrol

aus 4-Fluorbenzonitril und Pyrrol bei 80°C

20 8 h / Toluol / 84.1% / 105°C

Beispiel 14

1-(4-Cyanphenyl)-pyrrol

aus 4-Fluorbenzonitril und Pyrrol (bei Raumtemperatur)

25 64 h / Toluol / Toluol / 39.1% / 103°-104°C

Beispiel 15

1-(4-Cyanphenyl)-indol

aus 4-Fluorbenzonitril und Indol

30 64 h / Toluol-Ethanol 10 + 1 / 100% / 93°-94°C

Beispiel 16

1-(4-Ethoxycarbonylphenyl)-indol

aus 4-Fluorbenzoesäureethylester und Indol bei 80°C

8 h / Hexan-Essigester 10 + 2 / 77.2% / Fp 51°C

5 **Beispiel 17**

1-(2-Methoxycarbonylphenyl)-indol

aus 2-Fluorbenzoesäuremethylester und Indol

64 h / Toluol / 20% / Öl

10 **Beispiel 18**

1-(4-Nitrophenyl)-indol

aus 4-Fluornitrobenzol und Indol

64 h / Toluol / 98% / Fp 134°C

15 **Beispiel 19**

1-(2-Nitrophenyl)-indol-5-carbonsäuremethylester

aus 2-Fluornitrobenzol und Indol-5-carbonsäuremethylester

64 h / Toluol-Ethanol 10 + 1 / 98% / Fp 89°C

20 **Beispiel 20**

1-(2-Nitrophenyl)-indol-3-carbonsäuremethylester

aus 2-Fluornitrobenzol und Indol-3-carbonsäuremethylester

24 h / Toluol-Ethanol 10 + 1 / 96% / Fp 155°C

25 **Beispiel 21**

1-(2-Nitrophenyl)-indol-3-carbonitril

aus 2-Fluornitrobenzol und Indol-3-carbonitril

24 h / Toluol-Ethanol 10 + 1 / 98% / Fp 151°C

30 **Beispiel 22**

1-(Benzotriazol-1-yl)-2,4-dinitrobenzol

aus Fluor-2,4-dinitrobenzol und Benzotriazol

24 h / Toluol-Ethanol 10 + 1 / 85.5% / Fp 185°C

Beispiel 23

1-(Benzotriazol-1-yl)-2,4-dinitrobenzol

5 aus Chlor-2,4-dinitrobenzol und Benzotriazol

24 h / Toluol-Ethanol 10 + 1 / 85.5% / Fp 185°C

Beispiel 24

1-(4-Nitrophenyl)-indol-3-aldehyd

10 aus 4-Fluornitrobenzol und Indol-3-aldehyd

24 h / Kristallisation beim Aufarbeiten / 91.6% / Fp 269°C

Beispiel 25

1-(4-Formylphenyl)-indol

15 aus 4-Fluorbenzaldehyd und Indol

48 h / Toluol / 7.7% / Öl

Beispiel 26

1-(2-Methoxycarbonylphenyl)-indol

20 aus 2-Fluorbenzoesäuremethylester und Indol bei 80°C

8 h / Hexan-Essigester 10 + 2 / 19.4% / Öl

Beispiel 27

5-Methyl-1-(4-nitrophenyl)-indol

25 aus 4-Fluornitrobenzol und 5-Methylindol

24 h / Toluol / 77.3% / Fp 147°C

Beispiel 28

5-Nitro-1-(4-nitrophenyl)-indol

30 aus 4-Fluornitrobenzol und 5-Nitroindol

24 h / Kristallisation beim Aufarbeiten / 86.9% / Fp 235°C

Beispiel 29

5-Chlor-1-(2-nitrophenyl)-indol

aus 2-Fluornitrobenzol und 5-Chlorindol

24 h / Toluol / 71.5% / Fp 142°C

5

Beispiel 30

5-Methoxy-1-(2-Cyanphenyl)-indol

aus 2-Fluorbenzonitril und 5-Methoxyindol

3 h / Toluol / 100% / Fp 99°C

10

Beispiel 31

1-(2-Nitrophenyl)-pyrrol

aus 2-Fluornitrobenzol und Pyrrol

64 h / Hexan-Essigester 10 + 2 / 68.6% / Fp 105°C

15

Beispiel 32

5-Methoxy-1-(4-Nitrophenyl)-indol

aus 4-Chlornitrobenzol und 5-Methoxyindol bei 80°C

8 h / Toluol / 27.2% / Fp 187°C

20

Beispiel 33

3-Methyl-1-(4-nitrophenyl)-indol

aus 4-Fluornitrobenzol und 3-Methylindol

24 h / Toluol / 84.1% / Fp 146°C

25

Beispiel 34

5-Methoxy-1-(4-Ethoxycarbonylphenyl)-indol

aus 4-Fluorbenzoesäureethylester und 5-Methoxyindol bei 80°C

8 h / Hexan-Essigester 10 + 2 / 68.5% / Öl

30

Beispiel 35

5-Methoxy-1-(4-nitrophenyl)-indol

aus 4-Fluornitrobenzol und 5-Methoxyindol

18 h / Kristallisation beim Aufarbeiten / 88.1% / Fp 188°C

Beispiel 36

5 1-(2-Nitrophenyl)-indol-2-carbonsäureethylester

aus 2-Fluornitrobenzol und Indol-2-carbonsäureethylester

58 h / Toluol / 47.9% / Fp 90°C

Beispiel 37

10 1-(4-Nitrophenyl)-indol-2-carbonsäureethylester

aus 4-Fluornitrobenzol und Indol-2-carbonsäureethylester
bei 80°C

8 h / Toluol / 78.5% / Fp 135°C

15 **Beispiel 38**

1-(3-Nitrophenyl)-indol

aus 3-Fluornitrobenzol und Indol bei 80°C

6 h / Hexan-Essigester 10 + 2 / 72.9% / Fp 66°C

20 **Beispiel 39**

1-(3-Cyanphenyl)-indol

aus 3-Fluorbenzonitril und Indol bei 80°C

8 h / Toluol-Ethanol 10 + 1 / 55.8% / Fp 37°C

25 **Beispiel 40**

1-(2-Cyanphenyl)-indol

aus 2-Fluorbenzonitril und Indol

64 h / Toluol / 100% / Fp 112°C

30 **Beispiel 41**

1-(2-Nitrophenyl)-imidazol

aus 2-Fluornitrobenzol und Imidazol

18 h / Toluol-Ethanol 10 + 2 / 92% / Fp 98°-99°C

Beispiel 42

1-(2-Nitrophenyl)-benzimidazol

5 aus 2-Fluornitrobenzol und Benzimidazol

18 h / Toluol-Ethanol 10 + 2 / 98.8% / Öl

Beispiel 43

1-(4-Nitrophenyl)-indazol

10 aus 4-Fluornitrobenzol und Indazol

18 h / Kristallisation beim Aufarbeiten / 92% / Fp 166°C

Beispiel 44

N-2.4-Dinitrophenyl-carbazol

15 aus 2.4-Dinitrofluorbenzol und Carbazol

18 h / Kristallisation beim Aufarbeiten / Fp 189°C

Beispiel 45

1-(2-Cyanphenyl)-1,2,3-triazol

20 aus 2-Fluorbenzonitril und 1.2.3-Triazol

24 h / Toluol + Ethanol 10 + 1 / 14.2% / Fp 112°C

Beispiel 46

4-(4-Cyanphenyl)-1.2.4-triazol

25 aus 4-Fluorbenzonitril und 1.2.4-Triazol

24 h / Toluol + Ethanol 10 + 2 / 14.2% / Fp 169°C

Beispiel 47

5-Chlor-1-(2-cyanphenyl)-indol

30 aus 2-Fluorbenzonitril und 5-Chlorindol

2 h / Toluol / 70.4% / Fp 129-130°C

Beispiel 48

1-(2-Pyridyl)-indol

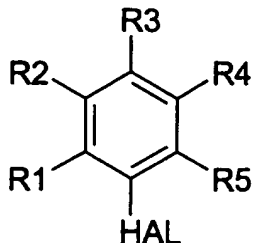
aus 2-Fluorpyridin und Indol bei 80°C

24 h / Toluol / 84.1% / Fp 58°C

Patentansprüche

1. Verfahren zur nucleophilen Substitution an aktivierten Aromaten der allgemeinen Formel XIV

5



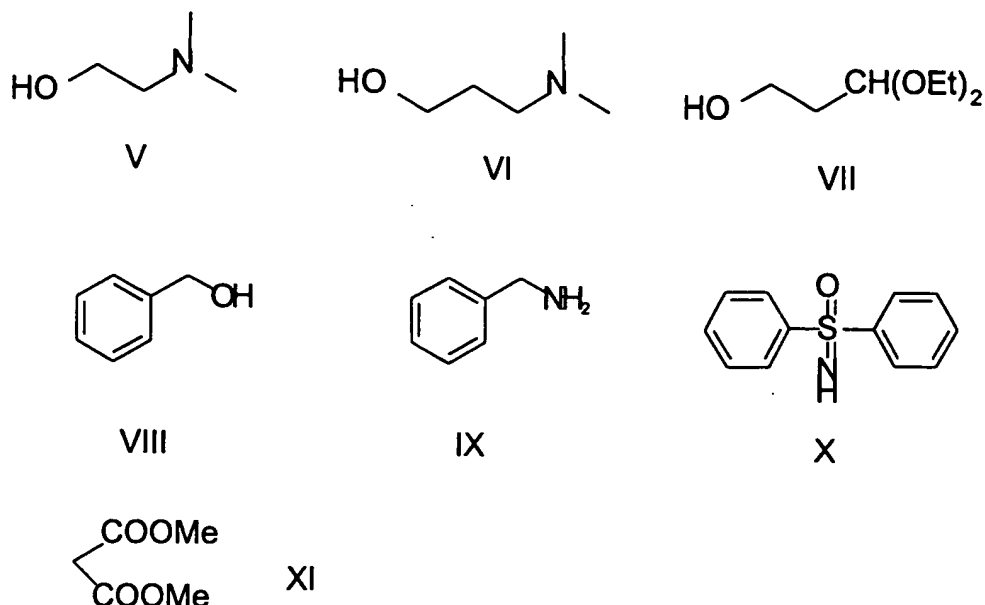
XIV

in der R1, R2, R3, R4 und R5 gleich oder verschieden sind und ein Wasserstoffatom, eine Nitrogruppe, eine Cyanogruppe, eine Alkoxycarbonylgruppe mit bis zu 5 C Atomen, eine Aldehydgruppe, eine Alkylcarbonylgruppe mit bis zu 5 C-Atomen, eine Arylcarbonylgruppe oder eine Amidgruppe bedeuten, wobei die Reste R1 bis R5 nicht alle gleichzeitig ein Wasserstoffatom sein können und HAL für ein Halogenatom steht, mit Nucleophilen wie Alkoholen, Aminen, Sulfoximiden, CH-aciden Verbindungen der Formeln V bis XI

10

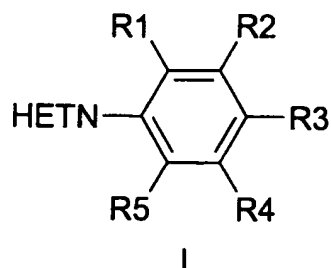
15

Abbildung 1



in dipolar aprotischen Lösungsmitteln in Gegenwart von Cesiumcarbonat bei Raumtemperatur.

- 5 2. Verfahren gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I



in der HETN einen aromatischen Aza-Heterocyclus mit insgesamt 5 oder 6 Ringatomen bedeutet, wobei bis zu 3 Ringatome Stickstoffatome sein können, und bis zu zwei weitere aromatische Kohlenstoffringe am Heterocyclus

ankondensiert sein können und R1, R2, R3, R4 und R5 die oben genannte Bedeutung haben.

3. Verfahren gemäß der Ansprüche 1 oder 2, dadurch
5 gekennzeichnet, daß das Lösungsmittel Aceton, Acetonitril, Dimethylsulfoxid, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon oder Dimethylformamid ist.
4. Verfahren gemäß der Ansprüche 1 oder 2, dadurch
10 gekennzeichnet, daß das Lösungsmittel Dimethylformamid ist.
5. Verfahren gemäß der Ansprüche 1 oder 2, dadurch
15 gekennzeichnet, daß HAL in der allgemeinen Formel XIV ein Fluoratom bedeutet.